

L'ABC della terapia genica

Una panoramica del campo di studio e della sua applicazione emergente come trattamento della malattia di Lafora.

RICERCA SEMPLIFICATA DA
Dr. Kit Donohue, Direttore
Scientifico di Chelsea's Hope

DOMANDE?

Contatta Kit all'indirizzo:
katherine@chelseashope.org

Leggi di più all'indirizzo:
<https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101>

DI COSA SI TRATTA?

La Terapia genica consiste nell'uso di materiale genetico (DNA o RNA) per alterare la produzione di una specifica proteina nel nostro corpo. Può essere impiegata per produrre una versione corretta di una proteina mancante o per ridurre l'attività di una specifica proteina, riducendone la produzione.

COME FUNZIONA LA TERAPIA GENICA?

Più comunemente, la terapia genica usa ciò che si definisce "vettore virale" per trasportare il materiale genetico nelle cellule. I vettori virali sono un buon sistema di trasporto per le terapie perché hanno già un meccanismo di entrata nelle cellule corporee. Per assicurarsi che questi vettori virali siano sicuri, il materiale genetico virale è rimosso e sostituito con nuovo materiale genetico per trattare la malattia. Ti sembra complesso? Ecco un esempio per semplificare meglio il concetto:

Pensa a un pacco che ti viene spedito a casa. Il vettore virale è come la scatola - è un contenitore resistente per trasportare DNA o RNA. L'etichetta sulla scatola serve a far sì che la consegna sia fatta all'indirizzo giusto. Nel corpo, il tipo di vettore virale utilizzato contiene una specie di "etichetta di spedizione", per far sì che arrivi alle cellule giuste. Una volta che il pacco arriva a casa tua, lo porti in casa e lo apri. La stessa cosa avviene anche nelle cellule - riconoscono l'etichetta di spedizione e portano il vettore all'interno. Una volta che il vettore virale è all'interno delle cellule, il pacco viene aperto e il suo contenuto si sprigiona affinché inizi il trattamento.



Un tipo comune di vettore virale è chiamato AAV (Virus Adenoassociato). Questo è un pacco di dimensioni ottimali per consegnare DNA o RNA di piccole dimensioni. Ci sono svariati sottotipi di vettori AAV che possono bersagliare tipi di cellule specifici. AAV9 è un vettore in grado di bersagliare i neuroni e per questo è un buon sistema di trasporto per la terapia genica nei disturbi neurologici.

QUANTE VOLTE OCCORRE ESSERE TRATTATI CON TERAPIE AAV?

Dipende dal tipo di cellule che devono essere bersagliate all'interno del corpo. Poiché si rimuove il materiale genetico virale dal vettore, quest'ultimo non si può replicare quando una cellula si divide. Ciò significa che per una cellula che si divide rapidamente, come una cellula epatica, la nuova crescita cellulare diluirebbe sensibilmente il numero di cellule trattate. Tuttavia, nel sistema nervoso, in cui le cellule si dividono molto più lentamente, le cellule trattate possono durare per anni. Ciò significa che, potenzialmente, una sola dose di terapia AAV potrebbe essere necessaria nel corso della vita.

QUESTO TRATTAMENTO FUNZIONERÀ PER TUTTI?

No. Un problema della terapia AAV è l'immunità naturale. Quando un vettore virale entra nel corpo, il corpo lo riconosce come materiale estraneo e inizia a produrre anticorpi per distruggere il vettore e combattere l'infezione. Il sistema immunitario, poi, si ricorda di quel vettore virale così da combattere in fretta una nuova infezione di quel virus in futuro. Non può distinguere tra un AAV dannoso e uno che è stato modificato per la terapia genica - il pacco ha lo stesso aspetto visto esteriormente. Così, se si è già stati infettati da un AAV nel corso della vita (circa il 30% della popolazione), allora il corpo attaccherà e distruggerà il pacco prima che arrivi alle cellule.

Gli scienziati sono al lavoro per trovare modi di superare il problema dell'immunità naturale, ma per ora ci saranno pazienti per i quali la terapia non avrà effetti.

CI SONO TERAPIE AAV CHE SONO STATE APPROVATE DALLA FDA?

Nessuna terapia per quanto riguarda il trattamento della malattia di Lafora. Tuttavia, l'FDA ha approvato due terapie geniche AAV per altre patologie neurologiche: Zolgensma, per l'atrofia muscolare spinale, e Luxturna, per l'amaurosi congenita di Leber.

IN CHE TEMPI SI POTRANNO USARE GLI AAV PER LA MALATTIA DI LAFORA?

Lo sviluppo delle terapie geniche per la malattia di Lafora è ancora in fase iniziale degli stadi pre-clinici. In media, ci vogliono dai 5 ai 7 anni per completare tutti i dati preclinici nei topi e nei modelli animali non-umani, necessari per giungere agli studi clinici. Il processo dello studio clinico per l'approvazione dell'FDA richiede in media altri 5-7 anni.

Bisogna pazientare ancora molto per poter utilizzare la terapia genica nel trattamento della malattia di Lafora, tuttavia, la terapia genica è un passo importante per curare malattia di Lafora nelle generazioni future. Di recente, vi sono state diverse pubblicazioni che hanno avuto ad oggetto lo sviluppo della terapia genica per trattare la malattia di Lafora.

RIDURRE LA SINTESI DEL GLICOGENO

L'accumulo dei corpi di Lafora (LB) guida la progressione della malattia stessa. Questi corpi sono aggregati di glicogeno malformato e in eccesso. Il laboratorio del Dott. Berge Minassian ha sviluppato e testato una terapia genica AAV per la malattia di Lafora per ridurre la sintesi del glicogeno e bloccare l'aggregazione dei corpi di Lafora nei topi. L'AAV riduce la produzione di Glicogeno Sintasi (GY1), la proteina responsabile della sintesi del glicogeno nel cervello.

Dai un'occhiata ai risultati dello studio:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-022-01218-7>

RIPRISTINO DELLA MALINA

I pazienti affetti dalla malattia di Lafora hanno perso la funzionalità della proteina malina o della proteina laforina. Il laboratorio del Dott. Jordi Duran ha pubblicato di recente un paper che mostra che ripristinare l'espressione della malina in un modello murino privo di malina può ridurre l'accumulo dei corpi di Lafora e la neuroinfiammazione. Questo PoC suggerisce che potrebbe essere vantaggioso sviluppare terapie geniche per ristabilire l'espressione della malina in pazienti in cui la malina è mutata o mancante.

Consulta i risultati del suo esperimento alla pagina:

<https://academic.oup.com/braincomms/advance-article/doi/10.1093/braincomms/fcac168/6615062>